

⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑩ DE 39 33 460 C 2

⑤① Int. Cl.⁸:
A 61 L 15/44
A 61 M 37/00

⑳ Aktenzeichen: P 39 33 460.0-45
㉑ Anmeldetag: 6. 10. 89
㉒ Offenlegungstag: 18. 4. 91
㉓ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 28. 3. 92

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

㉔ Patentinhaber:

LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co. KG,
5450 Neuwied, DE; Schwarz Pharma AG, 4019
Monheim, DE

㉕ Vertreter:

Klöpsch, G., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.-Anw., 5000 Köln

㉖ Erfinder:

Hoffmann, Haris-Rainer, Dr.; Klein, Robert Peter;
Meconi, Reinhold, Dipl.-Ing. (FH), 5450 Neuwied, DE;
Cordes, Günter, Dr.sc.nat., 5653 Leichlingen, DE;
Wolff, Hans Michael, Dipl.-Chem. Dr., 4019
Monheim, DE

㉗ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE-OS 20 06 696
EP 03 28 806 A2
EP 02 85 583 A1
EP 02 75 716 A1
EP 01 86 019 A3
EP 00 72 251 A3

㉘ Oestrogenhaltiges Wirkstoffpflaster, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung

DE 39 33 460 C 2

Beschreibung

Wirkstoffpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, bestehend aus einer wirkstoffundurchlässigen Rückschicht, einem den oder die Wirkstoff(e) enthaltenden Haftkleber und einer wiederablösbaren Schutzschicht, sowie ein Verfahren zur Herstellung des Wirkstoffpflasters und seine Verwendung zur transdermalen Applikation von Oestrogenen, ihren pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten alleine oder in Kombination mit Gestagenen in der Humanmedizin.

Wirkstoffpflaster sind auf die Haut aufzubringende selbstklebende galenische Zubereitungen mit festgelegter Applikationsfläche, die einen oder mehrere darin enthaltene Arzneistoffe nach Zeit und Menge kontrolliert an den menschlichen oder tierischen Körper abgeben. Derartige Systeme, die beispielsweise von Y.W. Chieng, Drug Dev. Ind. Pharm. 13, 589 – 651 (1987) beschrieben sind, haben sich seit Jahren in der Therapie bewährt.

Viele dieser Wirkstoffpflaster enthalten die Wirkstoffe fein verteilt in hydrophoben Klebefilmen und stellen demzufolge konzeptionell einfache, serienmäßig herstellbare pharmazeutische Zubereitungen dar.

Übliche Bauformen von transdermalen Systemen, die bereits Eingang in die Praxis gefunden haben, sind:

- a) Aufbau aus undurchlässiger Rückschicht und einer gleichzeitig als Arzneistoffreservoir, Haftkleber und Steuereinheit dienenden Schicht,
- b) Aufbau aus Rückschicht, Arzneistoffreservoir, Kontrolleinheit und Klebeschicht in räumlicher Trennung,
- c) Aufbau aus Rückschicht und mehrschichtig angeordneter arzneistoffhaltiger Matrix, wobei die Wirkstoffkonzentration von Schicht zu Schicht zur Haut hin geringer wird.
- d) Aufbau aus Rückschicht und Matrix, wobei die Freisetzung durch die in der Matrix dispergierte arzneistoffhaltige Mikrokapsel kontrolliert wird.

Der therapeutische Fortschritt dieser Systeme gegenüber traditionellen Applikationsformen besteht darin, daß die Wirkstoffe dem Körper nicht stoßweise zugefügt werden wie beispielsweise bei Einnahme von Tabletten, sondern kontinuierlich.

Dadurch wird einerseits die Wirkungsdauer des Arzneistoffes verlängert, zum andern werden Nebenwirkungen durch Vermeidung unnötiger Blutspiegelspitzen weitgehend verhindert.

Arbeitet man eine größere Wirkstoffmenge in ein solches Pflaster ein, als dem Sorptionsvermögen der filmbildenden Pflasterbestandteile entspricht, so muß der Wirkstoff möglichst fein bis amorph in der Klebmatrix verteilt sein, um durch rasches Nachlösen über die Applikationsdauer den Sättigungszustand des Haftklebers weitestgehend aufrechtzuerhalten und auf diese Weise den Grad der Abnahme der Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Pflaster so klein wie möglich zu halten. Üblicherweise wird die Herstellung von Pflasterfilmen so vorgenommen, daß Kleberbestandteile und Wirkstoff gemeinsam in einem organischen Lösemittel gelöst und nach Ausstreichen auf großflächige Bahnen getrocknet werden.

Aus der DE-OS 32 05 258 und der EP 02 85 563 ist bekannt, Estradiol und Ethanol gleichzeitig in einer Pflasterformulierung zu verabreichen. Die EP 02 85 563 beschreibt ein transdermales therapeutisches System für die kombinierte Applikation von Östrogenen und Gestagenen. Das Reservoir enthält die Wirkstoffformulierung, gegebenenfalls eine Membran sowie Ethanol als dpercutane absorptionsverbesserndes Mittel. Da die Freisetzung des Wirkstoffes hauptsächlich von der Membran gesteuert wird, unterscheidet sich dieses transdermale therapeutische System grundsätzlich von dem Wirkstoffpflaster gemäß der vorliegenden Erfindung. Der Kleber hat bei dem dort beschriebenen Pflaster lediglich die Funktion, das Pflaster auf der Haut zu befestigen. Daß er einen Beitrag zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung zu leisten vermag, ist nicht seine Hauptaufgabe, sondern lediglich ein — möglicherweise sogar unerwünschter — Nebeneffekt. Es handelt sich hier bei um ein sogenanntes "Beutelpflaster", da sich die Wirkstoffzubereitung in einem Beutel, bestehend aus undurchlässiger Rückschicht und Membran mit Kleberschicht befindet. Infolge seines komplizierten Aufbaus ist die Herstellung dieses Pflasters sehr aufwendig, da die Einzelkomponenten separat hergestellt und dann in einem weiteren Arbeitsgang zu einem Pflaster zusammengefügt werden müssen.

Die EP 02 75 716 beschreibt ein — im Gegensatz zu dem erfindungsgemäßen einschichtigen System — zweischichtiges transdermales System zur simultanen Verabreichung von einem oder mehreren Östrogenen, die in der Polymerschicht gelöst oder mikrodispersiert ist.

Die Haftschicht enthält dabei außer den Wirkstoffen Substanzen, die die transdermale Absorption verbessern. Polymer- und Haftschicht können aus Polyacrylaten, Siliconen oder Polyisobutylen bestehen. Aus der EP 2 75 716 ist keinerlei Hinweis auf eine penetrationsfördernde Wirkung von in Wasser quellbaren Polymeren zu entnehmen, ebenso fehlt ein Hinweis auf die vorteilhafte Wirkung von Stoffen, die die Kristallisation des Wirkstoffes verzögern oder verhindern.

In der EP 00 72 251 ist eine flexible, flüssigkeitsabsorbierende, medikamentöse Bandage beschrieben. Das an der flexiblen Rückschicht befestigte Substrat besteht aus einer hydrophilen Matrix auf der Basis von hydrophilen hochmolekularen Polysacchariden und/oder Polyacrylsäure, Polyacrylamid, Ethylen-Vinylacetat Copolymeren und anderen Polymeren sowie einer flüssigen Phase auf der Basis einer Lösung oder Emulsion aus Kohlehydrat, Proteinen und mehrwertigen Alkoholen und verschiedenen Wirkstoffen, unter anderem auch Hormonen. Wesentliches Merkmal dieser Erfindung ist der feuchtigkeitsabsorbierende Kleber. Aus dieser Veröffentlichung ist weder ein Hinweis auf die Verwendung von Acrylaten in Verbindung mit in Wasser quellbaren Polymeren und den Einsatz von die Kristallisation verzögernden oder verhindernden Stoffen, noch auf die überraschende Wirkung dieser Merkmalskombination auf die Freisetzung von Estradiol und die damit erzielbare Erfüllung der therapeutischen Erfordernisse zu entnehmen.

Die EP 03 28 806 beschreibt ein membranfreies, transdermales therapeutisches System, dessen Matrix aus einem Kleber, einem Lösungsmittel, einem Penetrationsverbesserer und Östrogen, dessen Derivaten und Kom-

binationen davon besteht.

Zwar gehen aus dieser Schrift Acrylate als bekannt hervor, jedoch ist die Kombination von Acrylaten, in wasserquellbaren Polymeren und die Kristallisation des Wirkstoffes verzögernden oder verhindernden Stoffen ebensowenig genannt wie der daraus resultierende überraschende Vorteil bezüglich der Estradiol-Freisetzung und der Erfüllung der therapeutischen Erfordernisse.

In der WO 87/07 138 ist ein Estradiol-Pflaster auf der Basis einer Rückschicht beschrieben, einer den Wirkstoff enthaltenden Matrix und einem Haftkleber, der mit einer entfernbaren Schutzschicht abgedeckt ist: Die Herstellung von Matrix und Haftkleber erfolgen in technologisch sehr aufwendigen Arbeitsgängen durch Homogenisieren, Entgasen, Beschichten, Trocknen und Vereinzeln. In einer Ausführungsform muß die Rückschicht sogar mit einem Haftkleber beschichtet werden, was einen weiteren Arbeitsgang bedingt. Das Zusammenfügen der einzelnen Teile erfolgt in einem separaten Arbeitsgang: Die Herstellung des Pflasters ist also insgesamt sehr aufwendig und kompliziert.

Aus der US-PS 46 24 665 sind Systeme bekannt, die im Reservoir den Wirkstoff in mikroverkapselter Form enthalten. Das Reservoir ist eingebettet zwischen Rückschicht und einer Membran. Der äußere Rand des Systems ist mit einem Haftkleber ausgerüstet. Der Aufbau und die Herstellung dieser Systeme ist sehr kompliziert, da der Wirkstoff mikroverkapselt und in einer flüssigen Phase homogen verteilt werden muß, die dann in weiteren Arbeitsgängen zwischen Rückschicht und Membran eingebettet wird. Zusätzlich muß das System dann mit dem klebenden Rand versehen und mit einer Schutzschicht abgedeckt werden.

Es sind weiterhin aus der EP 1 86 019 Wirkstoffpflaster bekannt, bei denen einer Kautschuk/Klebeharzmasse in Wasser quellbare Polymere zugesetzt sind und aus denen Estradiol freigesetzt werden kann. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Freisetzung von Estradiol aus diesen Wirkstoffpflastern viel zu gering ist und nicht den therapeutischen Erfordernissen entspricht.

In der DE-OS 20 06 969 ist ein Pflaster oder ein Haftverband mit Systemwirkung beschrieben, bei dem empfängnisverhütende Substanzen in die Klebstoffkomponente oder den Klebstofffilm eingearbeitet sind. Aus dieser Schrift ist zu entnehmen, daß der Klebstofffilm ein Acrylat sein kann, es ergibt sich jedoch keinerlei Andeutung darauf, daß der Kombination aus Acrylat und in Wasser quellbaren Polymeren eine penetrationsfördernde Wirkung für Estradiol zukommen könnte. Ebenso fehlt jeglicher Hinweis des Einsatzes von die Kristallisation des Wirkstoffes verzögernden oder diese verhindernden Substanzen.

Ausgehend von dem Stand der Technik gemäß EP 01 86 019, liegt der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Wirkstoffpflaster bereitzustellen, dessen Wirkstofffreisetzung die therapeutischen Erfordernisse erfüllt.

Überraschenderweise wurde die Aufgabe gelöst durch die Bereitstellung eines Wirkstoffpflasters zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, welches aus einer Rückschicht und einem damit verbundenen wasserunlöslichen Klebefilm aus einem Haftkleber, der in Wasser quellbare Polymere enthält und in dem die Wirkstoffe zumindest teilweise löslich sind, und aus einer den Klebefilm abdeckenden wiederablösbaren Schutzschicht, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß der Haftkleber auf Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure basiert und als im Kleber teilweise oder vollständig gelöste Wirkstoffe in einer Konzentration von 0,5 bis 10,0 Gew.-% Oestrogene und pharmazeutisch unbedenklichen Derivate alleine oder in Kombination mit Gestagenen sowie die Kristallisation des Wirkstoffes verzögernde oder verhindernde Stoffe enthält.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die Kombination von wasserquellbaren Polymeren mit Polymeren auf Acrylatbasis sowie die Kristallisation des Wirkstoffes verzögernden oder verhindernden Stoffen Freisetzungsverhältnisse schafft, die über längere Zeit die Abgabe der Wirkstoffe aus den Pflastern in einer Menge gewährleisten, die ein Mehrfaches von der beträgt, die nach dem Stand der Technik freigesetzt wird.

Eine zweckmäßige Ausführungsform enthält die die Kristallisation des Wirkstoffes verzögernden oder verhindernden Stoffe in einer Konzentration von 0,1 – 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 – 10 Gew.-%.

Die in Wasser quellbaren Polymere sind in einem Anteil von 0,01 – 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 – 5 Gew.-% enthalten. Die klebrigmachenden Harze liegen vorteilhaft in einer Menge von 0,5 – 50 Gew.-% vor, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-%. Die Dicke des wirkstoffhaltigen Klebefilms kann 0,01 – 0,30 mm, vorzugsweise 0,04 – 0,20 mm betragen.

Als Haftkleber können dabei Homo- und/oder Copolymere mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure in Form von Lösungen in organischen Lösungsmitteln Verwendung finden, und zwar in unvernetzbarer oder vernetzbarer Form. Das vernetzende Agens bewirkt, daß über reaktive Gruppen die Polymerketten miteinander verknüpft werden und so die Kohäsion des Haftklebers erhöht wird.

Die vernetzbaren Haftkleber in Form von organischen Lösungen werden vorzugsweise polymerisiert aus der Kombination folgender Monomere:

- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Butylacrylat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/Allylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/Divinylbenzol/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/Allylmethacrylat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/2-Hydroxyethylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat/2-Hydroxyethylmethacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/Fumarsäure-diethylester/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/Maleinsäure-diethylester/2-Hydroxyethylacrylat.

Als vernetzende Agentien kommen bevorzugt folgende Verbindungen in Frage:

Diphenylmethan-4-diisocyanat, Hexamethyldiisocyanat, Isophorondiisocyanat, Titan-acetylacetonat, Aluminium-acetylacetonat, Eisen-acetylacetonat, Zink-acetylacetonat, Magnesiumacetylacetonat, Zirkon-acetylacetonat, 2-Ethyl-1,3-hexandiol-titanat, Tetraisooctyltitanat, Tetranonyltitanat, polyfunktionelle Propyleniminderivate, veretherte Melaminformaldehydharze, hochmethylierte Urethanharze, Imino-Melaminharze.

Die nicht vernetzbaren Haftkleber in Form von organischen Lösungen können vorteilhaft beispielsweise aus der Kombination folgender Monomere polymerisiert werden:

- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat,
- 2-Ethylhexylacrylat/Vinylacetat,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/Allylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Allylmethacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/Divinylbenzol,
- 2-Ethylhexylacrylat/Fumarsäurediethylester/Allylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/Maleinsäurediethylester/Allylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Acrylamid/Vinylacetat/Allylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Isobutylacrylat/Vinylacetat/Allylacrylat.

Weiterhin können Haftkleber in Form von wäßrigen Dispersionen verwendet werden. Sie haben ein den Lösemittelhaftklebern vergleichbares Leistungsspektrum, besitzen jedoch den Vorteil, daß bei Beschichtung und Trocknung keine brennbaren und giftigen Lösemittel anfallen.

Haftkleber in Form von wäßrigen Dispersionen, sog. Dispersionshaftkleber, können z. B. vorteilhaft aus der Kombination folgender Monomere polymerisiert werden:

- n-Butylacrylat/Isobutylacrylat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/2-Hydroxyethylacrylamid,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/Acrylamid,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/2-Hydroxyethylacrylat,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Allylacrylat/Acrylsäure,
- 2-Ethylhexylacrylat/n-Butylacrylat/Vinylacetat/Divinylbenzol.

Außerdem können sogenannte Schmelzhaftkleber Verwendung finden, die aus einer Schmelze heraus aufgetragen werden.

Beispiele für die im erfindungsgemäßen Wirkstoffpflaster in der Klebmasse zugesetzten, in Wasser quellfähigen Polymeren sind Produkte wie Galaktomannane, Celluloseprodukte, Tragant, Polyglycoside, Polyvinylpyrrolidone, feinpulverisierte Polyamide, wasserlösliches Polyacrylamid, Carboxyvinylpolymerisate, agar-ähnliche Algenprodukte, Mischpolymerisate aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Guar-Gummi, Typen wie Hydroxypropylguar-Gummi oder Guar-Mehl, Gummi arabicum, Dextrin und Dextran, mikrobiologisch gewonnenes Polysaccharid-Gummi wie das Polysaccharid B 1459 oder die gut wasserlösliche Type Keltrol bzw. synthetisch gewonnene Polysaccharide wie das Produkt Ficoll, Methylglucosederivate, Hydroxymethylpropylcellulose, Polygalakturonsäurederivate wie Pectin oder das amidierte Produkt Pectinamid.

Dabei sind besonders bevorzugt Galaktomannane, mikrokristalline Cellulose und Tragant.

Als Bestandteile des Haftklebers können außerdem klebrigmachende Harze wie Kolophonium und dessen Derivate Polyterpenharze aus α oder β -Pinen aliphatische, aromatische oder alkyaromatische Kohlenwasserstoffharze Melamin-Formaldehyd-Harze, Phenolharze, Hydroabietylalkohol und deren Gemische Verwendung finden.

Weitere Bestandteile des Haftklebers können Kristallisationsverzögerer wie Phthalsäureester, Adipinsäureester, Mono-, Di- und Triglyceride, Ester höherer Fettsäuren, langkettige Alkohole und deren Derivate, Derivate des Nonylphenol bzw. des Octylphenol, Derivate von Fettsäuren, Derivate des Sorbit und des Mannit, nichtionogene Tenside, Polyoxyethylenalkylether, Derivate des Rizinusöls, Sitosterin und Polyvinylpyrrolidon sowie weitere dem Fachmann bekannte Stoffe sein.

Die Dicke des wirkstoffhaltigen Klebefilms kann 0,01 – 0,30 mm, vorzugsweise 0,04 – 0,20 mm betragen.

Geeignete Materialien für die wirkstoffundurchlässige Rückschicht sind beispielsweise Polyester, Polyamid, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethane, Polyvinylchlorid, und zwar sowohl als sogenannte Solofolien als auch als Sandwichfolien in Kombination von Folien aus verschiedenen dieser Kunststoffe. Diese Folien können eine Dicke von 0,06 – 0,20 mm aufweisen und außerdem mit Aluminium bedampft bzw. mit einer Aluminiumfolie kaschiert sein.

Geeignete Materialien für die wiederab lösbare Schutzschicht sind beispielsweise Polyester, Polyethylen und Polypropylen sowie Papiere, die mit diesen Materialien beschichtet und ggf. mit Aluminium bedampft bzw. mit einer Aluminiumfolie kaschiert wurden. Außerdem sind die Folien bzw. Papiere mit Silikon beschichtet, um ihnen die wiederab lösbaren Eigenschaften zu verleihen. Diese Materialien werden in einer Dicke von 0,02 – 0,30 mm verwendet. Mit Ausnahme der Polyesterfolien können sie auch als ab lösbare Zwischenschichten verwendet werden. Dies ist dann erforderlich, wenn die Elastizitätseigenschaften von der wiederab lösbaren Schutzschicht und der Rückschicht zu gering sind, so daß beim Aufwickeln des Laminates aus Rückschicht, wirkstoffhaltiger, wasserunlöslicher Klebmasse und wiederab lösbare Schutzschicht nach Beschichtung und Trocknung Falten im Wirkstoffpflaster entstehen würden.

Geeignete Wirkstoffe gemäß der Erfindung sind 17 β -Estradiol und 17 α -Estradiol bzw. ihre Derivate.

DE 39 33 460 C2

Unter den pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten gemäß der Erfindung werden u. a. Ester, Ether, Ethynylverbindungen des Estradiols verstanden, wie z. B.

Estradiol (17 β)-17-Butyrylacetat,
Estradiol 17 β -cipionat,
Estradiol 3,17 β -dienantat, 5
Estradiol 3,17 β -dipropionat,
Estradiolenantat,
Estradiol 3-hydrogensulfat (Natriumsalz),
Estradiol 17 β -(3-phenylpropionat), 10
Estradiolundexylat,
Estradiolvalerat,
Estradiol 17 α -(3-oxohexonat),
Epimestrol,
Quinestrol,
Quinestradiol, 15
Ethynylestradiol,
Fosferol, sowie
Estratriol.

Außerdem kommt als Oestrogen auch Chlorotrianisen in Frage. 20
Zu den geeigneten Gestagenen gemäß der Erfindung zählen beispielsweise

Lynestrerol,
Norethisteron, 25
Hydroxyprogesteron,
Medrogestron,
Progesteron,
Medroxyprogesteron,
Gestonoron, 30
Dydrogesteron,
Chlormadinon,
Allylestrenol,
Megestrol.

Das Verfahren zur Herstellung des Wirkstoffpflasters wird in der Weise durchgeführt, daß alle Bestandteile der wirkstoffhaltigen Klebmasse unter Rühren bzw. Kneten homogenisiert werden, ggf. unter Zusatz von organischen Lösungsmitteln zum Zwecke des Auflörens des Wirkstoffes. Die so erhaltene wirkstoffhaltige Kleberlösung bzw. -suspension wird auf die wiederablösbare Schutzschicht, die Rückschicht oder die ablösbare Zwischenschicht beschichtet, und das Lösemittel bei erhöhter Temperatur und/oder vermindertem Druck herausgetrocknet. 35

Auf den resultierenden wirkstoffhaltigen Klebefilm wird die Rückschicht oder die ablösbare Schutzschicht oder die wiederablösbare Zwischenschicht aufkaschiert.

Die nach dem Beschichten und Trocknen erhaltenen Breitrollen des vollständig aufgebauten Wirkstoffpflastermaterials werden in Schmalrollen aufgeschnitten und dann daraus die einzelnen Wirkstoffpflaster gestanzt. Die Herstellung der einzelnen Wirkstoffpflaster kann aber auch durch Formatstanzen aus den Breitrollen erfolgen. 45

Die Form der Wirkstoffpflaster kann beliebig sein, wie z. B. rund, oval, elliptisch, quadratisch oder rechteckig mit abgerundeten Ecken. Die Größe der Wirkstoffpflaster hängt von den therapeutischen Erfordernissen ab; sie kann variieren von 1 – 50 cm². 50

Die Erfindung wird anhand folgender Beispiele erläutert:

Beispiel 1

182,342 g vernetzbarer Haftkleber auf Basis von Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z. B. Durotak®), 55
1,64 g Galaktomannan (z. B. Meyprogat®),
1,60 g Propandiol-1,2 und
2,00 g Estradiol werden unter Zugabe von
8,773 g Ethanol und
8,773 g Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren homogenisiert. 60

Diese Masse wird mit einer Streichrakel auf eine einseitig mit Aluminium bedampfte und beidseitig mit Silikon beschichtete 100 μ m dicke Polyesterfolie ausgestrichen und 10 Minuten bei 50°C im Umlufttrockenschrank getrocknet, so daß ein wirkstoffhaltiger Klebefilm mit einem Flächengewicht von 80 g/m² resultiert. Dieser wird anschließend mit einer 115 μ m dicken Polyesterfolie abgedeckt. Danach werden Einzelpflaster mit einer Fläche von 16 cm² ausgestanzt. 65

Wirkstofffreisetzung

Zur Messung der Wirkstofffreisetzung werden 5 cm² große Pflasterabschnitte verwendet.

5 Auf der Seite der Rückschicht wird das Wirkstoffpflaster mit einer 100 µm dicken Polyesterfolie verklebt und nach Abziehen der wiederablösbaren Schutzschicht in 80 ml demineralisiertes Wasser von 34°C gegeben. Nach 2, 4, 6 und 24 Stunden wird das demineralisierte Wasser gewechselt und der Estradiolgehalt in den Probelösungen flüssigchromatographisch bestimmt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

10 Die weiteren Beispiele unterscheiden sich in dem eingesetzten Haftkleber. Die Ergebnisse der Wirkstofffreisetzung sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Beispiel 2

15 148,00 g nichtvernetzbarer Haftkleber auf Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure (z. B. Durotak®),

2,40 g Galaktomannan (z. B. Meyprogat®),

1,60 g Propandiol-1,2 und

2,00 g Estradiol werden unter Zugabe von

30,667 g Ethanol und

20 15,337 g Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren homogenisiert.

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 3

25 140,26 g vernetzbarer Haftkleber auf der Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z. B. Durotak®)

1,64 g Galaktomannan (z. B. Meyprogat®),

1,60 g Propandiol-1,2 und

30 2,00 g Estradiol werden unter Zugabe von

20 ml Ethanol und

20 ml Essigsäureethylester in einem Becherglas durch Rühren homogenisiert.

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

35

Beispiel 4

155,43 g vernetzbarer Haftkleber auf der Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z. B. Durotak®),

40 1,64 g Galaktomannan (z. B. Meyprogat®),

1,60 g Propandiol-1,2 und

2,00 g Estradiol werden in einem Becherglas unter Rühren homogenisiert.

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

45

Beispiel 5

153,20 g vernetzbarer Haftkleber auf der Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z. B. Durotak®),

50 1,64 g Galaktomannan (z. B. Meyprogat®),

1,60 g Propandiol-1,2 und

2,00 g Estradiol werden unter Zugabe von

20,00 ml Ethanol und

20,00 ml Essigsäureethylester in einem Becherglas unter Rühren homogenisiert.

55

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Beispiel 6

60 146,88 g vernetzbarer Haftkleber auf der Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z. B. Aroset®),

1,64 g Galaktomannan (z. B. Meyprogat®),

1,60 g Propandiol-1,2 und

2,00 g Estradiol werden unter Zugabe von

65 20,00 ml Ethanol und

20,00 ml Essigsäureethylester in einem Becherglas unter Rühren homogenisiert.

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

DE 39 33 460 C2

Beispiel 7

139,22 g vernetzbarer Haftkleber auf der Basis von Homo- und Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure mit Vernetzer (z. B. Aroset®),

1,64 g Galaktomannan (z. B. Meyprogat®),

1,60 g Propandiol-1,2 und

2,00 g Estradiol werden unter Zugabe von

30,00 ml Ethanol und

30,00 ml Essigsäureethylester in einem Becherglas unter Rühren homogenisiert.

Die Weiterverarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben.

Tabelle 1

Stand der Technik nach EP 01 86 019 — Beispiel 3C Wirkstofffreisetzung: 0,63 mg/16 cm² x 24 Std.

Beispiel	Wirkstofffreisetzung mg/16 cm ² nach 2 h	4 h	6 h	8 h	24 h
1	0,67	1,10	1,63	—	2,38
2	0,77	1,24	1,85	—	2,67
3	0,88	1,37	—	1,63	2,87
4	0,74	1,19	—	1,77	2,43
5	0,62	1,01	—	1,49	2,28
6	0,66	1,00	—	1,51	2,36
7	0,81	1,28	—	1,91	2,71

Wie die Ergebnisse in Tabelle 1 zeigen, ist die Wirkstofffreisetzung der erfindungsgemäßen Pflaster schon nach 2 Stunden so hoch wie sie nach dem Stand der Technik erst nach 24 Stunden ist.

Patentansprüche

1. Wirkstoffpflaster für die kontrollierte Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, welches aus einer Rück-
schicht und einem damit verbundenen, wasserunlöslichen Klebefilm aus einem Haftkleber besteht, der in
Wasser quellbare Polymere enthält und in dem der Wirkstoff zumindest teilweise löslich ist, und aus einer
den Klebefilm abdeckenden, wieder ablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber
auf Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder Methacrylsäure
basiert, als im Kleber teilweise oder vollständig gelöste Wirkstoffe in einer Konzentration von 0,5 bis 10,0
Gew.-% Oestrogene und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Derivate alleine oder in Kombination mit
Gestagenen sowie die Kristallisation des Wirkstoffes verzögernde oder verhindernde Stoffe enthält.

2. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber vernetzbar ist.

3. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber ein Lösemittel-
haftkleber ist.

4. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber ein
Dispersionshaftkleber ist.

5. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber ein
Schmelzhartkleber ist.

6. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber
mindestens ein klebrigmachendes Harz in einer Menge von 0,5 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 20
Gew.-%, enthält.

7. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Klebefilm die
Kristallisation des Wirkstoffes verzögernde oder verhindernde Stoffe in einem Anteil von 0,1 bis 20
Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-% enthält.

8. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Klebefilm in
Wasser quellbare Polymere in einem Anteil von 0,01 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-% enthält.

9. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der wirkstoffhaltige
Klebefilm eine Dicke von 0,01 bis 0,3 mm, vorzugsweise 0,04 bis 0,20 mm aufweist.

10. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekenn-
zeichnet, daß die homogenisierte, wirkstoffhaltige Klebmasse auf die wieder ablösbare Schutzschicht aufge-
tragen und nach Abdampfen des Lösungsmittels mit der für den Wirkstoff undurchlässigen Rückschicht
abgedeckt wird.

11. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekenn-
zeichnet, daß die wirkstoffhaltige Klebmasse auf eine ablösbare Zwischenschicht aufgetragen und nach
Abdampfen des Lösungsmittels mit der für den Wirkstoff undurchlässigen Rückschicht abgedeckt wird.

12. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die
ablösbare Zwischenschicht in einem späteren Arbeitsgang entfernt und durch die wieder ablösbare Schutz-

schicht ersetzt wird.

13. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Klebmasse auf die für den Wirkstoff undurchlässige Rückschicht aufgetragen und nach Abdampfen des Lösungsmittels mit der wieder ablösbaren Schutzschicht oder Zwischenschicht abgedeckt wird.

14. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoffpflastern nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Vereinzelung der Wirkstoffpflaster durch Schneiden und/oder Formatstanzen erfolgt.

15. Verwendung des Wirkstoffpflasters nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur transdermalen Applikation von Oestrogenen, ihren pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten alleine oder in Kombination mit Gestagenen in der Humanmedizin.